

SESSIONE INFERMIERISTICA

CORSO EDUCAZIONALE GITMO

L'infermiere nel percorso di raccolta-mobilizzazione di cellule staminali periferiche

Tiziana Fracchiolla

U.O. Medicina Trasfusionale
Direttore dott. Angelo Ostuni
Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico Bari



Controversie nel Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

BARI 6-7 Giugno 2017



Villa Romanazzi Carducci

CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

- Le cellule staminali emopoietiche, dette anche progenitrici, sono cellule non ancora differenziate dotate di una capacità illimitata di auto rinnovamento che danno origine a tutti gli elementi cellulari del sangue:
Globuli Rossi - Globuli Bianchi - Piastrine

FONTI DI CSE

Midollo Osseo
Sangue periferico
Cordone

UTILIZZO CSE

Scopo Trapiantologico per:

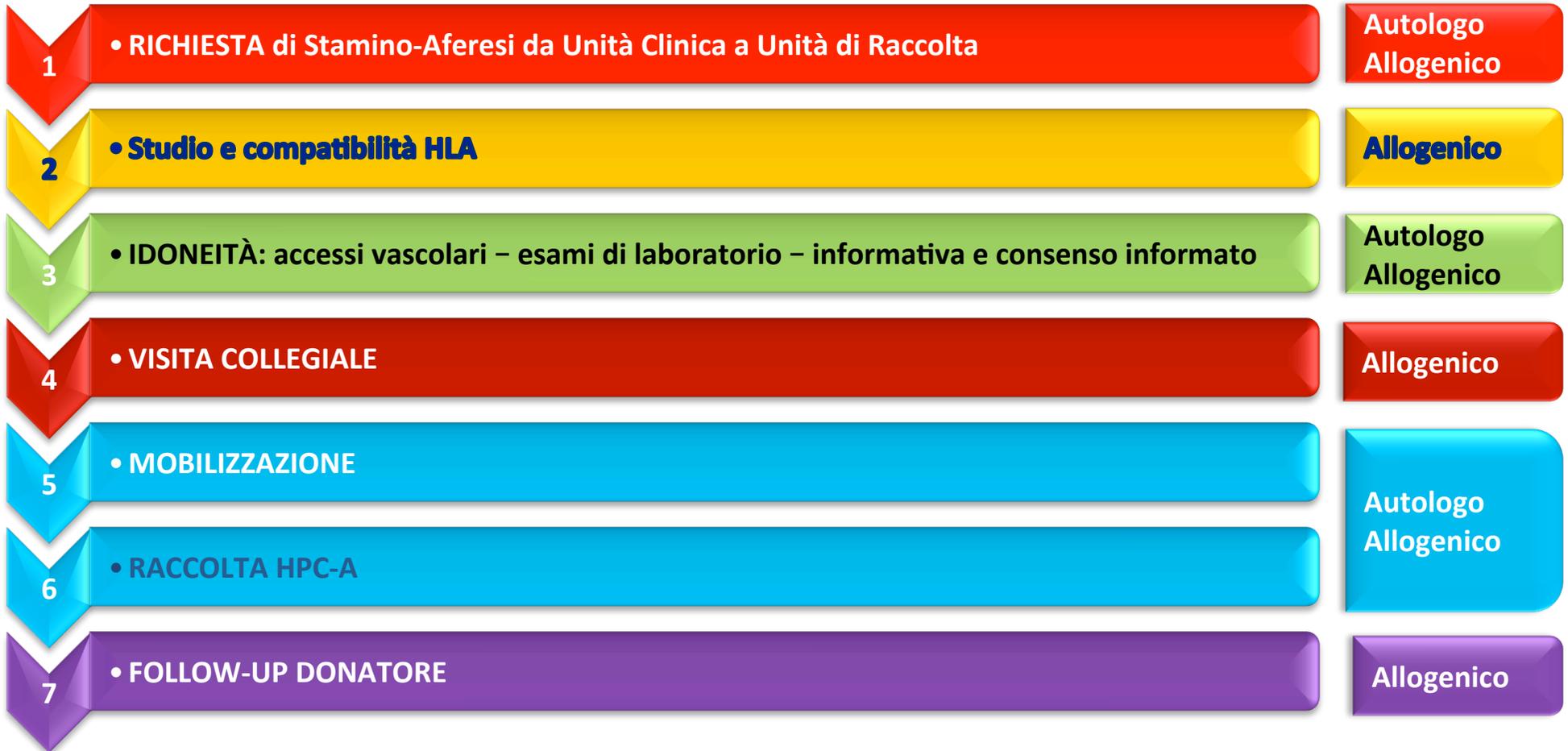
- Malattie oncoematologiche (leucemie, linfomi, mielomi)
- Emopatie congenite
- Tumori Solidi
- Malattie autoimmuni

DONAZIONE CELLULE STAMINALI PERIFERICHE

AUTOLOGHE → Procedura di raccolta delle cellule staminali (CD34+) in cui donatore e destinatario coincidono (*paziente*)

ALLOGENICHE → Procedura di raccolta delle cellule staminali (CD34+) da donatore familiare o non-consanguineo (registro)

ITER PROCEDURALE



Valutazione idoneità del paziente/donatore

ruolo dell'infermiere



- **Relazionarsi con naturalezza con il paziente/donatore**
- **Tranquillizzarlo (procedura ben tollerata, nessuna anestesia)**
- **Spiegare con un linguaggio comprensibile le varie fasi della procedura cui sarà sottoposto, la durata (3 -6 ore) e la eventualità di una nuova raccolta il giorno dopo**
- **Descrivere i possibili effetti collaterali durante la raccolta**
- **Far compilare al paziente/donatore il consenso informato**



Valutazione idoneità del paziente/donatore

ruolo dell'infermiere

- **Valutare gli accessi vascolari:** Un accesso vascolare idoneo è condizione necessaria per consentire una adeguata procedura aferetica, sia in termini di tempo sia di efficienza di raccolta.
- **Si preferiscono gli accessi periferici...**
- **In particolare: vena cefalica, basilica e cubitale mediana:**
perché sono superficiali, di calibro tale da permettere l'inserimento di un ago 16-17 G consentendo flussi $\geq 50\text{ml/min}$; non sono vicine a nervi importanti (minor rischio di lesioni nervose).

Operatori qualificati (competenze)



UTENTE NON
ABILITATO

Valutazione idoneità del paziente/donatore ruolo dell'infermiere

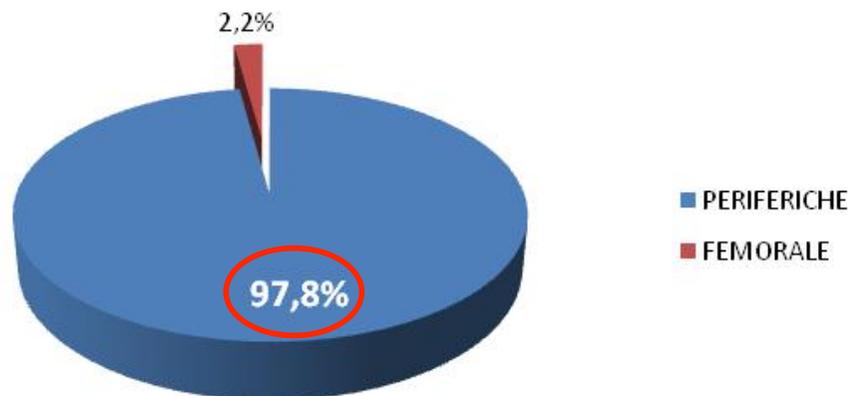
- **1 solo accesso IDONEO** → consigliare il posizionamento di un **PICC 5 Fr.** utilizzabile anche per la terapia / trapianto
- **Accessi vascolari NON IDONEI** → far posizionare un **CVC/femorale** a doppio lume (solo in caso di pazienti)

Circa il 10-30% dei DONATORI soprattutto donne, potrebbero aver necessità di CVC.
Nelle raccolte AUTOLOGHE la percentuale è superiore al 35% (dipende dalla tempistica del trapianto e dalle caratteristiche delle vene periferiche)

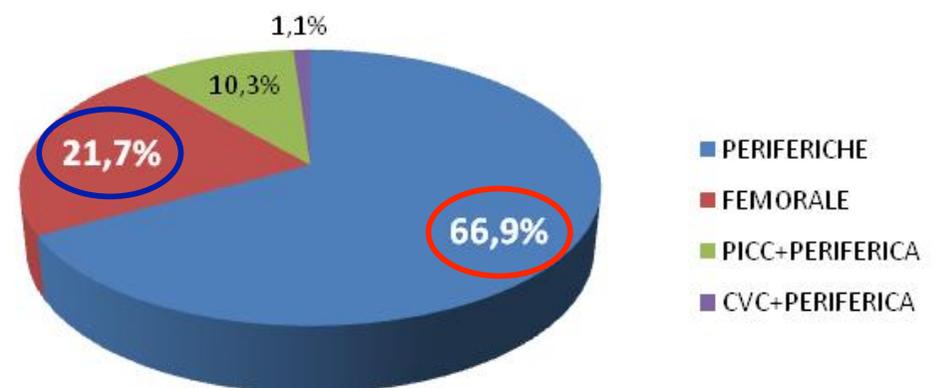
Venous Access for Hematopoietic Progenitor Cell Collection: An International Survey by the ASFA HPC Donor Subcommittee – MF. O'Leary et Al. - Journal of Clinical Apheresis 2016

CASISTICA POLICLINICO BARI - periodo gen. 2014 - apr. 2017

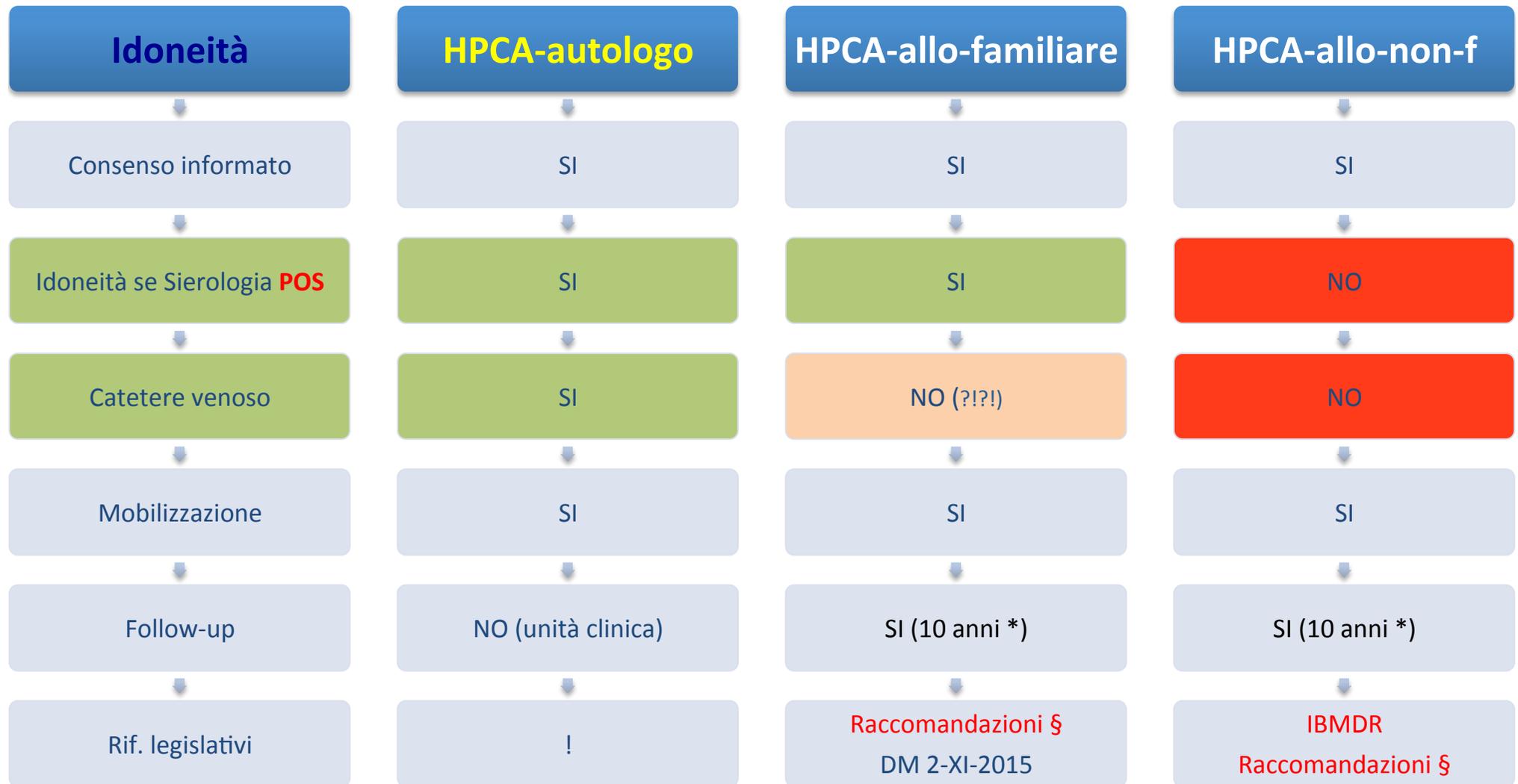
Accessi Vascolari - ALLOGENICO



Accessi Vascolari - AUTOLOGO



Arruolamento e idoneità del donatore



§ raccomandazioni società scientifiche GITMO-SIMTI

* Ecografia addome (milza) – routine emato-chimica

LA MOBILIZZAZIONE

PERCHÈ È NECESSARIA?

- Nel sangue circolante ci sono poche cellule staminali (c.a. 0,05%) identificate come CD34+
- Le cellule staminali risiedono nel midollo osseo: la mobilizzazione favorisce la loro migrazione nel sangue periferico.

MOBILIZZAZIONE

Allogenico

G-CSF

Autologo

G-CSF

(chemio-free)

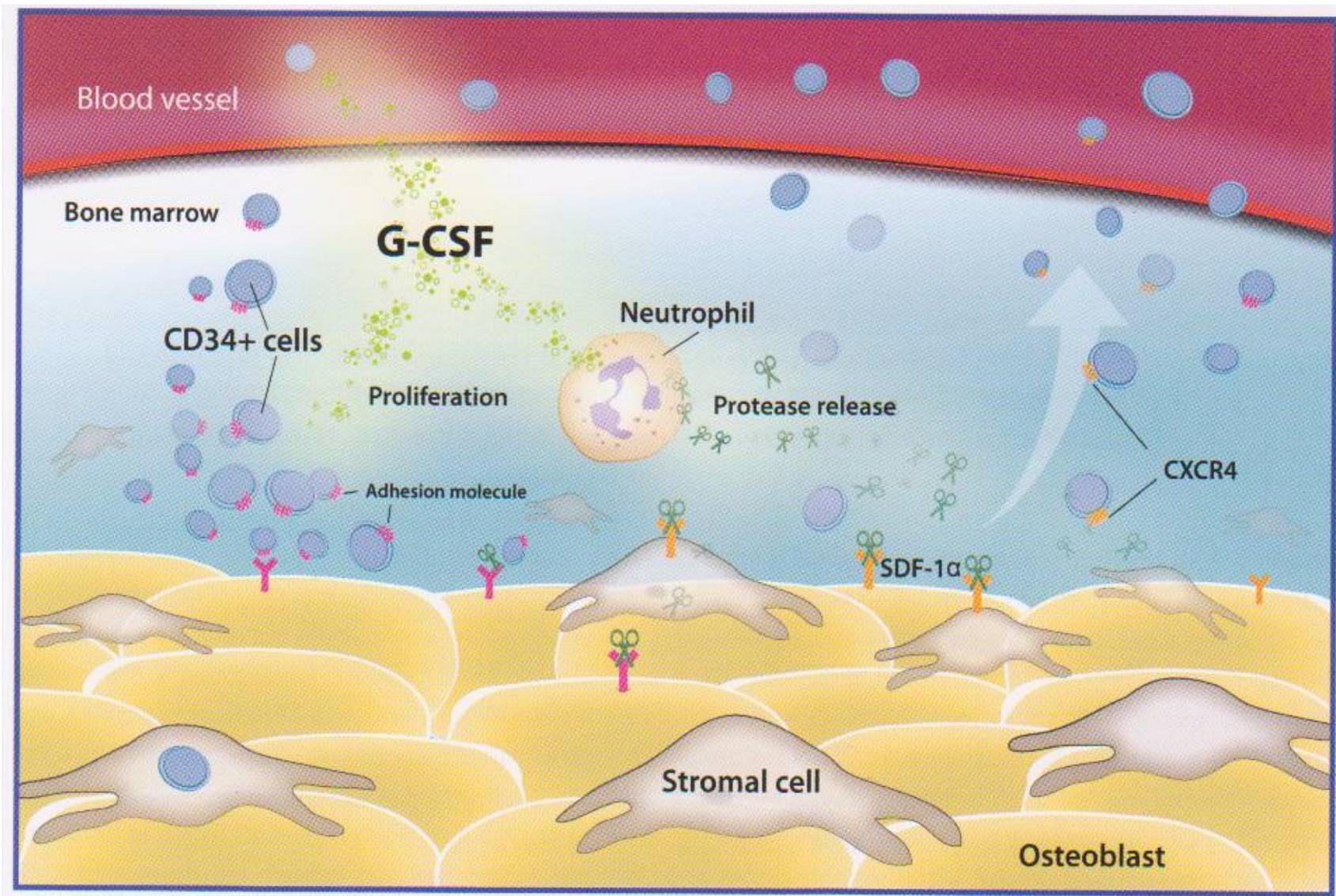
+/- Plerixafor

Chemioterapia

+ G-CSF

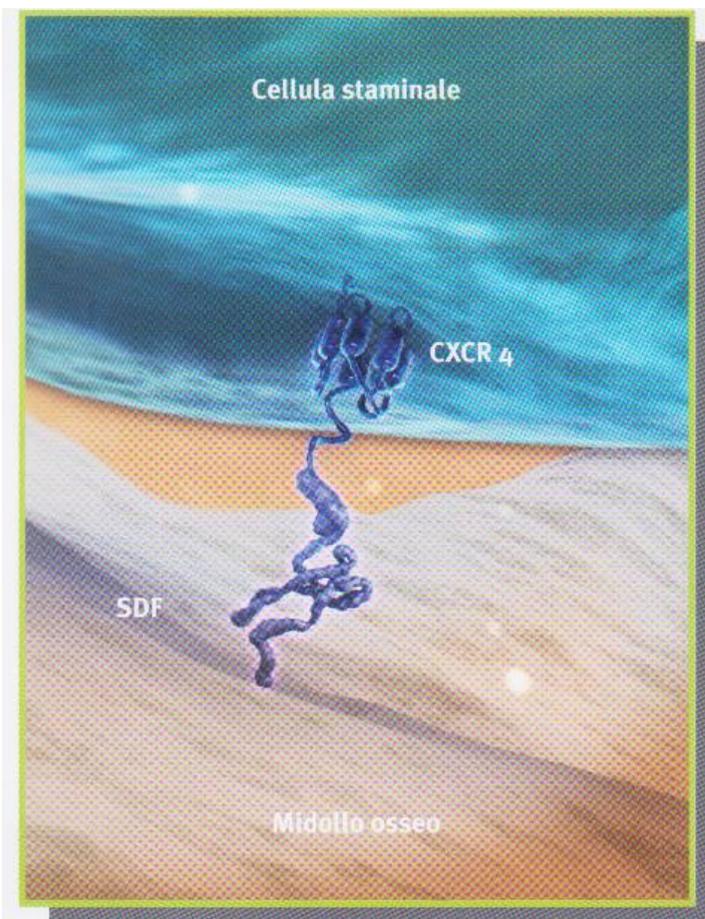
+/- Plerixafor

Meccanismo d'azione del G-CSF



CXCR4, chemokine receptor 4; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; SDF-1 α , stromal cell derived factor-1 alpha.

Meccanismo d'azione del Plerixafor



SDF (fattore derivato dalle cellule stromali) e CXCR4 hanno ruoli fondamentali nella regolazione della veicolazione e della ritenzione delle cellule staminali nel midollo osseo.¹¹⁰



Mozobil® blocca l'interazione CXCR4-SDF, liberando cellule staminali dal midollo osseo nel sangue in circolo.¹¹¹

EFFETTI COLLATERALI ASSOCIATI AGLI AGENTI MOBILIZZANTI

Filgrastim

Dolori muscolo- scheletrici

Lenograstim

**Dolori alla schiena e alle ossa
Leucocitosi e trombocitopenia
Aumenti temporanei test funz. epatica
LDH elevato
Cefalea e astenia**

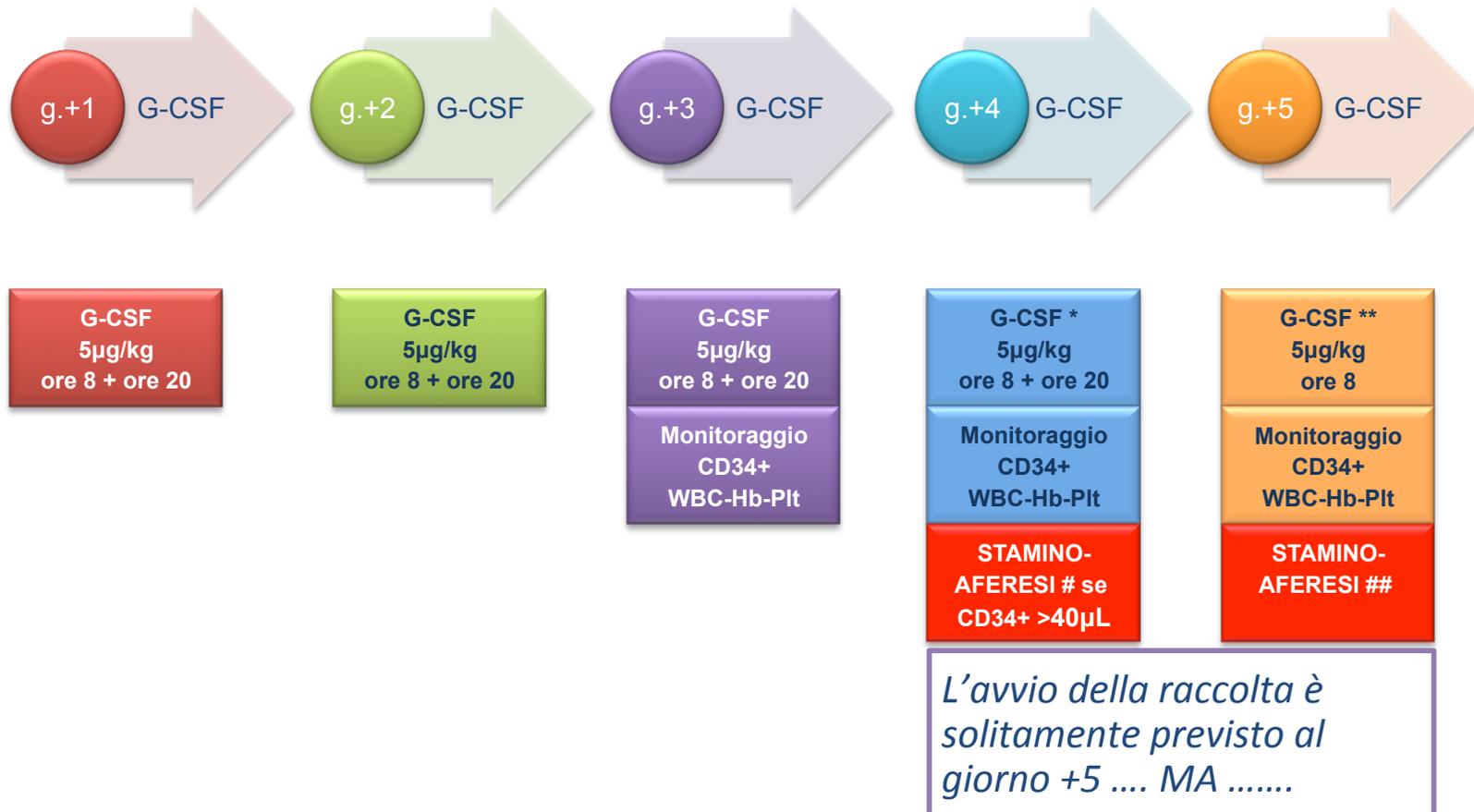
Plerixafor

**Diarrea e nausea
Reazioni in corrispondenza
della sede di iniezione**

PROGRAMMAZIONE di MOBILIZZAZIONE

Terapia di MOBILIZZAZIONE	giorno inizio terapia di mobilizzazione	giorno previsto di raccolta	Timing raccolta (media)
G-CSF	Venerdì Sabato	Lunedì – Mercoledì	4,5
Endoxan (3 gr/mq) [mieloma]	Venerdì Sabato	Lunedì Martedì	12,2
Endoxan (3 gr/mq) [mieloma]	Lunedì	Giovedì Venerdì	12,2
DHAP [linfoma non Hodgkin]	Martedì	Martedì Mercoledì	15,4
IGEV [linfoma di Hodgkin]	Martedì	Lunedì	14,1

MOBILIZZAZIONE DONATORE FAMILIARE & NON-FAMILIARE



** G-CSF la dose può essere diminuita in base al numero dei Globuli Bianchi

Stamino-afèresi se n° CD34+ > 40/microL (30)

PBSC Collection: When to Begin ?

*I see lots of CD-34
cells in your
future...*



CD34+ monitoraggio e timing

Il numero delle CD34+ circolanti pre-aferesi è il metodo attualmente utilizzato per stabilire quando iniziare la raccolta (monitoraggio giornaliero). (W.I. Bensinger, *Transfusion* 1999;



PRE-AFERESI	AUTOLOGO [272 procedure]		ALLOGENICO [46 procedure]	
	mediana	range	mediana	range
CD34/microLitro	79,0	9,0 - 1400,0	60,5	11,0 - 155,0
WBC x10e3/microLt	22,9	1,6 - 84,1	42,8	24,3 - 62,7
PLT x10e3/microLt	117	4,74 - 374	232,0	100 - 437
HGB g/dL	11,7	8,2 - 16,0	14,7	11,6 - 17,8

Separatore cellulare

Strumento capace di separare le diverse componenti cellulari

Aferesi

Plasma

Piastrine

Plasma + Piastrine

Globuli Rossi + Piastrine

Globuli Rossi + Plasma

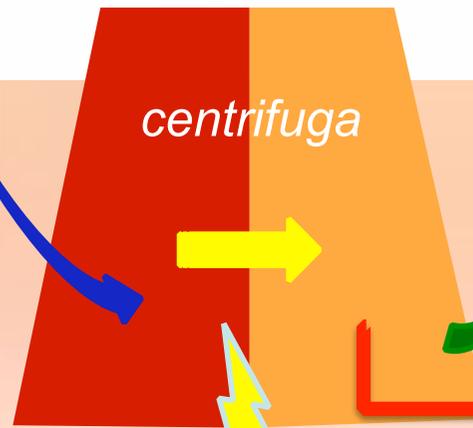
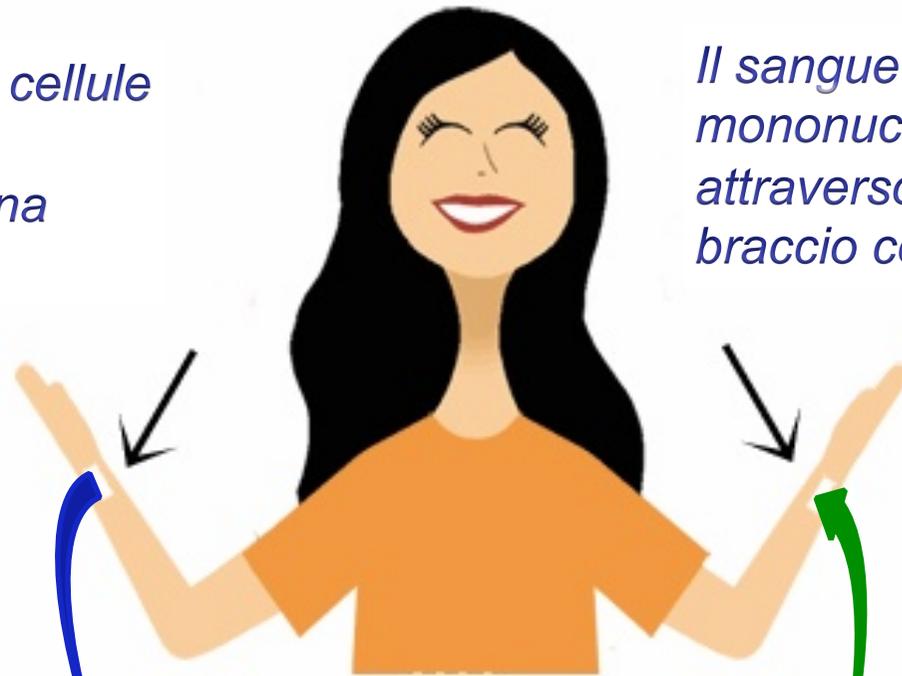
Globuli Rossi + Plasma + Piastrine

Cellule Staminali

da Sangue Periferico

Il sangue intero **ricco** di cellule mononucleate (CSE) viene prelevato dalla vena di un braccio

Il sangue **povero** di cellule mononucleate (CSE) ritorna attraverso la vena del braccio controlaterale

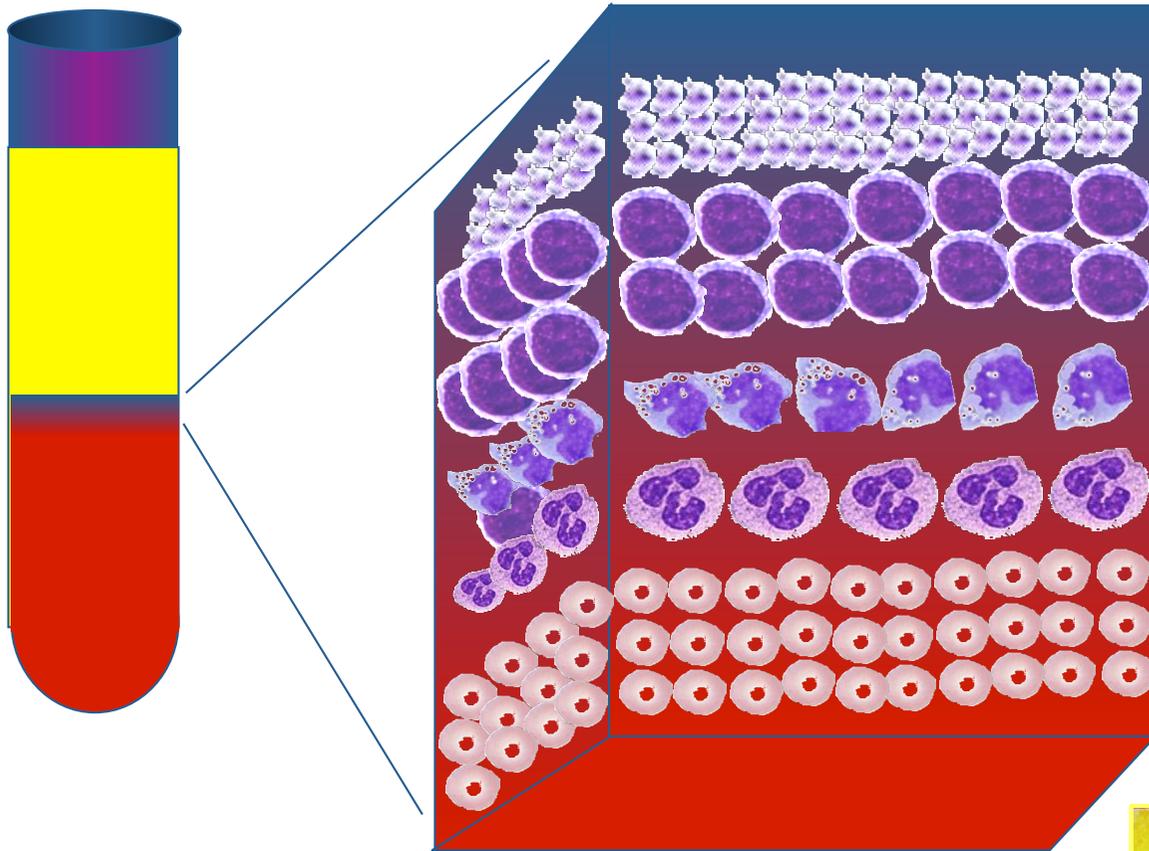


centrifuga

separazione cellule mononucleate (x densità)



sacca CSE



Piastrine
(1040)

Linfociti
(1050-1061)

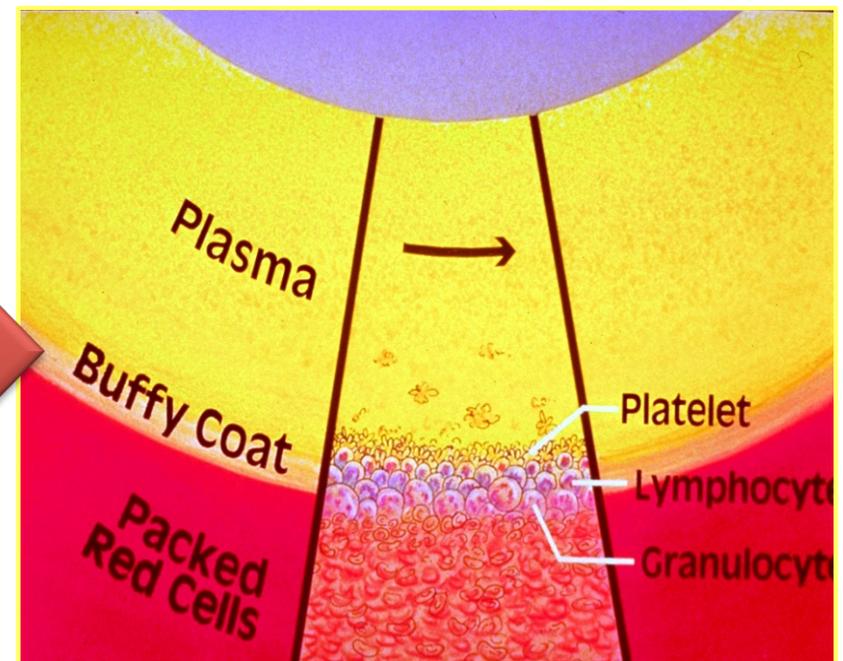
Monociti
(1065 - 1069)

Granulociti
(1087 - 1092)

RBC

SEPARATORE CELLULARE

Si basa sul principio della sedimentazione per densità degli Emocomponenti; utilizza un forza centrifuga per la separazione



SEPARATORI CELLULARI



Cobe Spectra



Fresenius Comtec



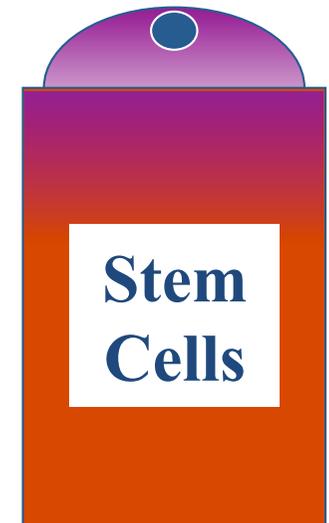
Amicus

Flusso continuo



Flusso discontinuo

MCS- Haemonetics



“Obiettivi per una buona raccolta”

Raggiungimento della “dose trapiantologica”

***Basso* numero di sedute aferetiche**

***“Purezza”* del prodotto**

Assenza di eventi avversi in corso di procedura

Sicurezza del donatore/paziente

STAMINOFERESI

□ SVL, standard volume leukapheresis

< 2 volumi ematici per procedura

□ LVL, large volume leukapheresis

2-3 volumi ematici per procedura (pari a 200-250ml/kg)

es: donatore di 70 kg

SVL: è possibile processare fino a 14 litri di sangue intero

LVL: è possibile processare da 14 a 17,5 litri di sangue intero

LARGE VOLUME LEUKAPHERESIS: VANTAGGI

Aferesi

< ore complessive

> Efficienza di raccolta

> Economia complessiva

Donatore - Paziente

< somministrazione di agente
mobilizzante

< discomfort (accessi vascolari,
anticoagulazione)

< deplezione PLT

< controlli laboratorio

< accessi alla Struttura
Sanitaria (Donatori > Pazienti)

PERCHÈ BASSA CROSS-CONTAMINAZIONE

- **RBC**

- **Incompatibilità ABO**
- Emolisi durante il congelamento/scongelamento

- **Granulociti**

- **Morte cellulare** nella fase di congelamento/scongelamento

- **Piastrine**

- **Deplezione PLT** paziente/donatore



RACCOLTA CSE

Ruolo dell'infermiere

- **Controlli :**
 - generalità del paziente/donatore
 - presenza in cartella del consenso informato firmato
 - peso e altezza
 - pressione arteriosa
 - scadenze e integrità circuito di aferesi, ACD e NaCl
 - pervietà di eventuali CVC
 - corretta etichettatura delle provette

- **Montaggio del kit**
- **Corretto funzionamento del separatore (priming, gestione degli allarmi , verifica la presenza di bolle d'aria)**



ASPETTI PROCEDURALI

Ruolo dell'infermiere

- **ACCESSI VASCOLARI**
- **CORRETTA PROGRAMMAZIONE DEL SEPARATORE CELLULARE**
- **GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE**

Accessi vascolari

- **Per la linea di prelievo la venipuntura viene effettuata utilizzando aghi di metallo di grosso calibro 16-17 G, per permettere alti flussi e la rigidità del metallo assicura che il dispositivo non collabisca.**
- **Per la linea di reinfusione possono essere anche usati dispositivi flessibili (aghi-cannula) di minor calibro ma non inferiori a 19 G.**
- **PICC o CVC/femorale: verifica della pervietà prima di iniziare la procedura**

Accessi vascolari → Program. Separatore → anticoagulazione → reazioni avverse

CORRETTA PROGRAMMAZIONE DEL SEPARATORE CELLULARE

Si programma il separatore cellulare dopo aver stabilito con il medico l'apparecchiatura ed il kit da utilizzare.

I litri da processare vengono calcolati servendosi del programma informatico dedicato



Aferesi "tailored"

Valutazione sangue da processare per raggiungere la dose target

$$\text{Litri da processare} = \frac{\text{Target CD34} \div \text{CD34+}/\mu\text{l} \times \text{efficienza separatore}}{\text{peso in kg donatore (paziente)}}$$

(M.Cottler-Fox, S. Devine et al., Stem Cell Mobilization - Hematology 2003; 419-437)



Parametri necessari :

Target CD34+

Peso Paziente

Efficienza separatore

CD34+/microl

Esempio:

Target CD34+ = 4.000.000/kg peso ricevente

CD34+/ μ l pre-aferesi = 50/ μ l

Efficienza del separatore (calcolato sullo storico) = 60%

Peso del ricevente = 70kg

= 9,5 LITRI

ANTICOAGULANTE: **ACD-A**

(Acido citrico monoidrato – Sodio citrato biidrato, Glucosio monoidrato formula A)

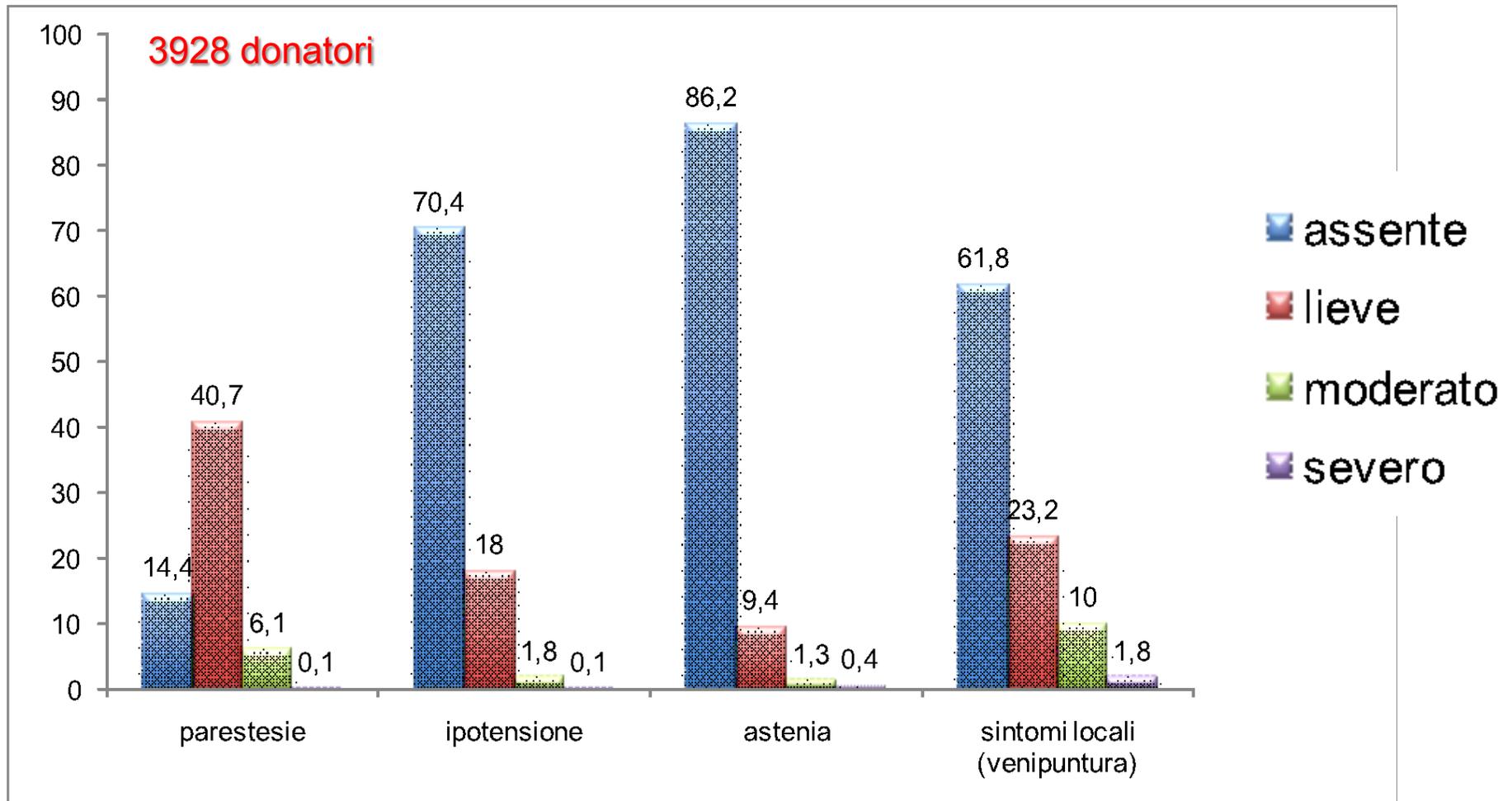
AZIONE:

- Lega Ca⁺⁺ nel circuito extracorporeo impedendo l'attivazione della cascata coagulativa
- Abbassa il pH del sangue
- Inibisce l'aggregazione piastrinica
- Favorisce la conservazione del prodotto raccolto
- Non ha effetti anticoagulanti in vivo

Rischi per il Donatore



Eventi avversi in corso di leucaferesi



modif. da Kristina Hölig, Blood 2009

REAZIONI AVVERSE - CLASSIFICAZIONE (I)

IN BASE ALLA GRAVITA' (WHO):

- **Grado I (leggera)** non è richiesto alcun intervento
- **Grado II (moderata)** è richiesto intervento, procedura completata
- **Grado III (severa)** la procedura è interrotta
- **Grado IV (estremamente severa o letale)**

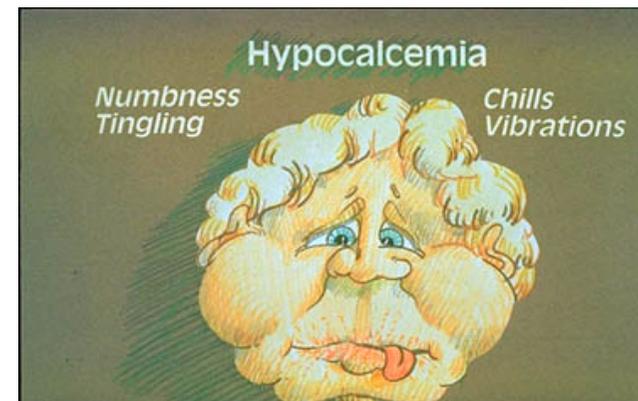
Murata et al., BMT 1999,

REAZIONI ALL'ANTICOAGULANTE

Solitamente lievi o moderate

SINTOMI:

- **Parestesia labiale**
- **Formicolio al naso**
- **Brividi, senso di freddo**
- **Nausea e vomito**
- **Tetania**
- **Aritmie cardiache**



REAZIONI ALL'ANTICOAGULANTE

TRATTAMENTO:

Reaz. 1

- Rallentare la velocità di flusso - Calcio per via orale

Reaz. 2-3

- 1-2 fl. Ca gl.10% in 250-500 ml fisiologica
- Calcio gluconato 10% e.v. in 15' circa (una somministrazione rapida può determinare vasodilatazione, ipotensione, bradicardia, aritmie)

Calcio in profilassi

2 fiale di Calcio Gluconato diluite con 30 ml di NaCl dall'inizio della procedura in infusione continua con pompa (8-10 ml/h)



Complicanze accesso vascolare periferico

- **Ematoma**

Errata manovra di venipuntura: appare subito

Incauti movimenti delle braccia del donatore: appare nel corso della procedura; sarà di maggiori dimensioni se interessa la linea della reinfusione: **rimuovere l'ago e tamponare**

- **Puntura arteriosa**

Estrarre l'ago e comprimere energicamente l'arteria per 5' - 10'

per arrestare il sanguinamento. Successivamente rilevare il polso radiale. Sono state descritte formazioni di fistole A-V come sequela di puntura accidentale di arteria.

- **Lesione di nervo periferico**

All'atto della puntura intenso dolore e parestesie tipo scossa elettrica

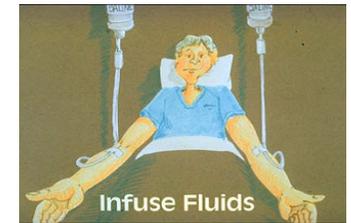
CVC Problemi tecnici

- **Inadeguato flusso**: nelle situazioni più comuni il CVC può essere lavato senza alcuna resistenza ma non assicura il flusso di prelievo; questo può essere il risultato di varie situazioni :
 - *Malposizionamento della punta, inginocchiamento del catetere, contatto della punta con la parete venosa*
- **I CVC bloccati possono essere liberati con agenti fibrinolitici**

CVC eventi avversi

- **Complicanze trombotiche**
- **Contaminazione batterica**

IIPOTENSIONE



Causa più frequente:

- Reazione vasovagale (bassa FC)
- Reazione al citrato

Cause meno frequenti:

- Elevato volume extravascolare (deplezione!! → alta FC) *
- Reazione allergica severa
- Embolia **

* Volume extracorporeo: *compreso tra 150 ÷ 300 mL pari al 3% del TBV (adulto)*

** Presenza del sensore dell'aria

PREVENIRE:

*Creare un'atmosfera confortevole e sicura
Evitare situazioni di stress per il donatore
Posizione supina*

GESTIRE:

*Trendelenburg in caso di reazione...
Interruzione procedura
Infusione di liquidi*

DEPLEZIONE PIASTRINICA

- **Esiste un limite di sicurezza, cioè un numero minimo di piastrine da non oltrepassare?**
- **Ove possibile, utilizzare separatori cellulari che consentano una deplezione piastrinica ridotta (18-30%)**
- **La diminuzione del numero di piastrine non è correlata con evidenze cliniche di emorragia**

STRUMENTAZIONE NECESSARIA

Per fronteggiare con tempestività le eventuali emergenze, è consigliabile avere a disposizione nel locale dove vengono effettuate le aferesi:

- **Carrello emergenze con farmaci adatti**
- **Cardiomonitor**
- **Defibrillatore**
- **Saturimetro**
- **Ossigeno**

Caso clinico – 1

O.G. (età **70aa**)

Diagnosi: Mieloma Multiplo

Mobilizzazione: **G-CSF + Plerixafor**

Target CD34+: $>3 \times 10^6/\text{Kg}$ (trapianto singolo)

g. +5 : CD34 110/uL - **WBC 84.000**

Volemia=4,54 litri

Raccolta CSE

Calcio Gluconato in infusione (profilassi)

Dopo 130 minuti (5 litri processati) comparsa di nausea, vomito, tetania, crampi muscolari, spasmi, mioclonie, tremori muscolari, difficoltà respiratoria.

Terapia:

Somministrazione di Calcio Gluconato in bolo, Plasil....

Cortisone in bolo 1grammo

dopo circa 15': lieve miglioramento del quadro clinico

Sospensione della procedura

2 fiale Calcio Gluconato in NaCl 250mL

Esito: risoluzione dell'EA dopo circa 45minuti

Classificazione Evento Avverso: reazione da citrato (grado 3)

Caso clinico – 2

DGI (età.....)

In trattamento con fotoferesi extracorporea
Accessi venosi: PICC 5 Fr + Vena periferica

Cicli ogni 15 giorni

Dopo 3 giorni dalla ECP:

Dolore acuto braccio sx...

PICC non trombizzato ed erroneamente rimosso

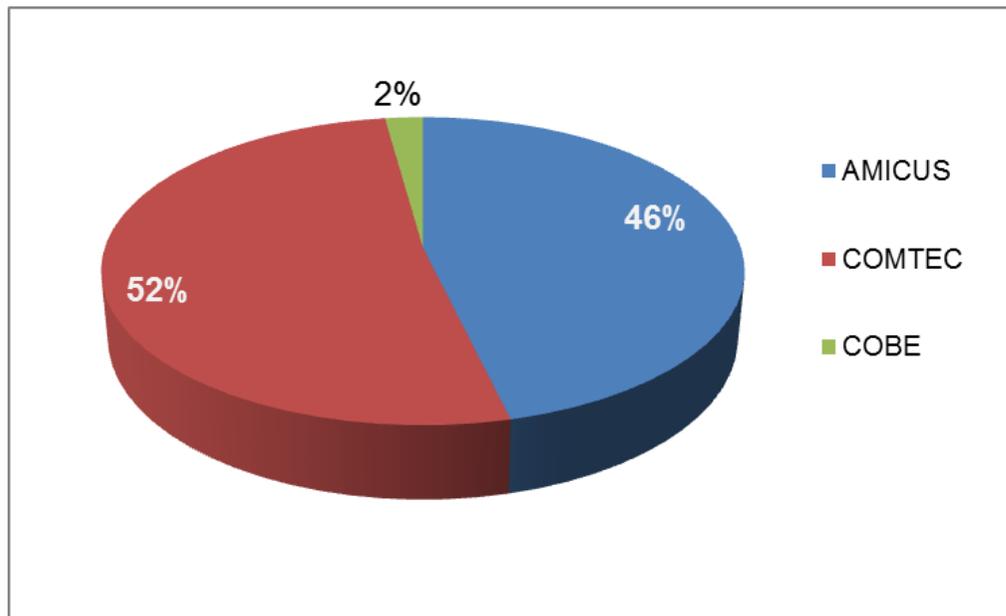
Trattamento: Eparina Basso peso molecolare

Riposizionamento stessa sede senza complicanze



GENNAIO 2014 - APRILE 2017	AUTOLOGO	ALLOGENICO
	nr.	nr.
NUMERO PAZIENTI / DONATORI	233	43
NUMERO PROCEDURE	272	46
RAPPORTO **/PROCEDURE	1,17	1,07
SESSO (M/F)	130/103	27/16
ETA' (mediana)	56,1	46.3
PESO Kg (mediana)	73	74 [70]
DIAGNOSI	nr.	%
LNH	88	37,77
MM	110	47,21
MH	25	10,73
POEMS	3	1,29
LAM	7	3,00

MOBILIZZAZIONE	autologo		allogenico	
	Nr.	%		
G-CSF	36	15,45%	43	100%
TIMING MOBILIZZAZIONE giorni	5 (4 - 7)		5 (4 - 6)	
CHEMIO MALATTIA-SPECIFICA (+G-CSF)	197	84,55%		
TIMING MOBILIZZAZIONE giorni	14 (9 - 24)			



	AUTOLOGO		ALLOGENICO	
DURATA PROCEDURA minuti	271	88 - 443	296	219 - 378
LITRI SANGUE PROCESSATO	10,1	2,75 - 18,4	10,4	4,3 - 16,1
VOLEMIE PROCESSATE	2,28	0,7 - 4,4	2,5	2,0 - 3,5
EFFICIENZA	64,7	15,9 - 104	69,2%	40,2 - 99,8%
CD34x10e6/Kg	5,77	0,77 - 30,1	4,9	0,71 - 9,8
CD34x10e6/Kg ipotesi resa	5,4	0,8 - 25,1	4,6	1,1 - 8,8

Conclusione

- Gli strumenti ed i programmi di gestione e controllo che l'attuale tecnologia mette al servizio delle procedure d'aferesi rendono questo tipo di procedura oltremodo sicura.
- Mai comunque dimenticare che la **responsabilità della raccolta è di chi la esegue** e che la **competenza, l'attenzione e la sorveglianza dell'operatore** sono componenti imprescindibili per garantire la **massima tutela del paziente/donatore**.
- L'operatore deve essere in grado di gestire la normalità e l'emergenza con perizia e tranquillità
- L'operatore deve inoltre registrare tutti i dati relativi alla procedura ai fini della tracciabilità e per la gestione degli eventi avversi (***gestione del rischio clinico***)

*Una buona testa ed un buon cuore
sono sempre una formidabile
combinazione*

Nelson Mandela